

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

192

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Roger DEGAS

Né le 14 Octobre 1914, à Paris.

- 1 JUNE 1942

Présentée et soutenue publiquement le 19 ..

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU SORT DE L'ADRÉNALINE
DANS L'ORGANISME

Président : M. BÉNARD, Professeur.

PARIS

IMPRIMERIE R. FOULON

29, Rue Deparcieux, 29

1942

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Nom du Candidat: **DEGAS.**

Prénom : **Roger.**

Date de la soutenance: _____

Numéro d'ordre: _____

(Ces deux mentions seront complétées par le service de la Bibliothèque)

DEGAS, (Roger). — Contribution à l'étude du sort de l'adrénaline dans l'organisme. — *Paris, Imp. R. Foulon, 1942, in-8°, 56 p.*

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°.....)

DEGAS, (Roger). — Contribution à l'étude du sort de l'adrénaline dans l'organisme. — *Paris, Imp. R. Foulon, 1942, in-8°, 56 p.*

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°.....)

DEGAS, (Roger). — Contribution à l'étude du sort de l'adrénaline dans l'organisme. — *Paris, Imp. R. Foulon, 1942, in-8°, 56 p.*

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°.....)

DEGAS, (Roger). — Contribution à l'étude du sort de l'adrénaline dans l'organisme. — *Paris, Imp. R. Foulon, 1942, in-8°, 56 p.*

(Thèse Médec. (Et.), Paris 1942, N°.....)

FACULTE DE MÉDECINE DE PARIS

ANNÉE 1942

THESE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

(DIPLOME D'ÉTAT)

PAR

Roger DEGAS

Né le 14 Octobre 1914, à Paris.

Présentée et soutenue publiquement le 19 .

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE
DU SORT DE L'ADRÉNALINE
DANS L'ORGANISME

Président : M. BÉNARD, Professeur.

PARIS
IMPRIMERIE R. FOULON
29, Rue Deparcieux, 29
1942



I. — PROFESSEURS

LE DOYEN BAUDOUIN

MM.

Anatomie	ROUVIERE.
Physiologie	Léon BINET.
Physique médicale	STROHL.
Chimie médicale	POLONOVSKI.
Bactériologie	GASTINEL.
Parasitologie et histoire naturelle médicale ..	BRUMPT.
Pathologie et thérapeutique générales	BAUDOUIN.
Pathologie médicale	N...
Pathologie chirurgicale	QUENU.
Anatomie pathologique	LEROUX.
Histologie	CHAMPY.
Pharmacologie et matière médicale	TIFFENEAU.
Thérapeutique	AUBERTIN.
Hygiène et médecine préventive	TANON.
Médecine légale	DUVOIR.
Histoire de la médecine et de la chirurgie ..	
Pathologie expérimentale comparée	
Hydrologie thérapeutique et climatologie	
Clinique médicale	Henri BENARD.
	CHIRAY.
	ABRAMI.
	FIESSINGER.
	HARVIER.
	P-VALLERY-RADOT.
	CATHALA.
	Robert DEBRE.
Hygiène et clinique de la première enfance ..	
Clinique des maladies des enfants	
Clinique des maladies mentales et des maladies de l'encéphale	LAIGNEL-LAVASTINE
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques.	GOUGEROT.
Clinique des maladies du système nerveux	GUILLAIN.
Cliniques des maladies infectieuses	LEMIERRE.
	CADENAT.
Clinique chirurgicale	GOSSET.
	LENORMANT.
	MONDOR.
Clinique ophtalmologique	VELTEL.
Clinique urologique	CHEVASSU.
	COUVELAIRE.
Clinique d'accouchements	LEVY-SOLAL.
	PORTES.
Clinique gynécologique	MOCQUOT.
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie ..	LEVEUF.
Clinique thérapeutique médicale	LOEPER.
Clinique oto-rhino-laryngologique	LEMATRE.
Clinique thérapeutique chirurgicale	BROCC.
Clinique propédeutique	M. VILLARET.
Clinique de la Tuberculose	TROISIER.
Clinique chirurgicale orthopédique	MATHIEU.
Clinique de cardiologie	DONZELOT.
Clinique de neuro-chirurgie	Clovis VINCENT.
Assistance Médico-sociale	N...
	DOGNON.
	GIROUD.
	HAZARD.
Professeurs sans chaire	JAYLE.
	JOANNON.
	OLIVIER.
	VERNE.

II. — AGREGES EN EXERCICE

MM.		
AMELINE	Pathologie	chirurgicale.
BARIETY	Pathologie	médicale.
BERNARD Etienne.	Pathologie	médicale.
BESANÇON Justin.	Hydrologie.	
BONNET	Bactériologie	
BOULIN	Pathologie	médicale.
BROUET	Pathologie	médicale.
BULLIARD	Histologie.	
CACHERA	Pathologie	médicale.
CORDIER	Anatomie.	
COSTE	Pathologie	médicale.
COUVELAIRE (Roger)	Urologie.	
DELARUE	Anatomie	pathologique.
DELAY	Pathologie	médicale.
DESGREZ (H.)	Physique.	
DESOILLE	—	Médecine légale.
DIGONNET	Obstétrique.	
DOGNON	Physique.	
FEVRE	Pathologie	chirurgicale.
FUNCK-BRENTANO	Pathologie	chirurgicale.
GALLIARD	Parasitologie.	
GARCIN	Pathologie	médicale.
Mlle GAUTHIER-		
VILLARS	Anatomie	pathologique.
DE GENNES	Pathologie	médicale.

MM.		
HAGUENAU	Pathologie	médicale.
LACOMME	Obstétrique.	
LANTUEJOUL	Obstétrique.	
LAVIER	—	Parasitologie.
LELONG	Pathologie	médicale.
LEMAIRE	Pathologie	expérimentale.
LENEGRE	—	Pathologie médicale.
Mlle J. LEVY	Pharmacologie.	
MARCHAL	Pathologie	médicale.
MENEGAUX	Pathologie	chirurgicale.
MOLLARET	Pathologie	médicale.
MOUQUIN	Pathologie	médicale.
PATEL	Pathologie	chirurgicale.
PETIT-DUTAILLIS	Pathologie	chirurgicale.
RENARD	Ophthalmologie.	
RICHET	Physiologie.	
SENEQUE	Pathologie	chirurgicale.
SICARD	Pathologie	chirurgicale.
SOULIE	Pathologie	médicale.
SUREAU	Obstétrique.	
TURPIN	Pathologie	médicale.
WILMOTH	Pathologie	chirurgicale.

III. — AGREGES RAPPELES A L'EXERCICE

POUR LE SERVICE DES EXAMENS

MM.		
ALGLAVE	Pathologie	chirurgicale.
CHAILLEY-BERT ..	Physiologie.	
GUENIOT	Obstétrique.	
HEITZ-BOYER	Pathologie	chirurgicale.

MM.		
VAUDESCAL	Anatomie	Pathologique.
HUGUENIN	—	Obstétrique.
LE LORIER	—	Parasitologie.
NEVEU-LEMAIRE	Médecine légale.	
PIEDELIEVRE . . .	Obstétrique.	

IV. — AGREGES CHARGES DE COURS DE CLINIQUE ANNEXE

A TITRE PERMANENT

MM.		MM.	
ALAJOUANINE	} Clinique médicale.	BASSET	} Clinique chirurgi- cale.
BRULE		GATELLIER ...	
CHABROL		de GAUDART	
CHEVALLIER .		d'ALLAINES .	
LAROCHE Guy		MOULONGUET .	
LIAN		MOURE	
MOREAU			
SEZARY			

MM.	
ECALLE	} Clinique obstétricale.
VIGNES	

V. — CHARGES DE COURS

MM.	
CHAILLEY-BERT, agrégé	Education physique.
LEDOUX-LEBARD	Radiologie clinique.
DECHAUME	Stomatologie.
N... ..	Puériculture.

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans des dissertations qui lui seront présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41551820_0024

A MA FEMME

A MON PERE ET A MA MERE

A MON FRERE ET A MA SŒUR

A MES GRANDS-PERES

(In memoriam.)

A MES GRANDS-MERES

A TOUS LES MIENS

A MON AMI D'ENFANCE

PIERRE SARRADE

(In memoriam.)

A MES AMIS :

Les Docteurs R. BESNARD, M. DUFOUR,
R. LEULIER, R. MARMIER, J. MICHAUD,
JEAN ROUX, MICHEL ROUX, M. SAUZIER.

A Monsieur le Professeur HENRI BENARD

Professeur de Pathologie Expérimentale

Membre de l'Académie de Médecine

Médecin de l'Hôtel-Dieu

Officier de la Légion d'Honneur

Qui m'a fait l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse, et qui m'a réservé un accueil si bienveillant.

Respectueux hommage.

A MON ONCLE

Le Professeur RENÉ JACQUINET

Directeur de l'Ecole de Médecine de Reims

Médecin des Hôpitaux de Reims

(In memoriam.)

A Mademoiselle le Docteur O. RENIÉ
Médecin des Sanatoriums de Seine-et-Oise

*Qui, par les conseils qu'elle a bien voulu
me donner, a été pour moi un guide d'une
extrême bienveillance.*

*Qu'elle reçoive ici l'expression de ma
réelle reconnaissance.*

A MES MAITRES DANS LES HOPITAUX DE REIMS

Stage :

Monsieur le Professeur ANDRÉ JACQUINET

Monsieur le Professeur HENRY LARDENNOIS

Externat :

Monsieur le Docteur RAILLIET

Monsieur le Docteur HANNEDOUCHE

Monsieur le Professeur LARDENNOIS

Internat :

Monsieur le Docteur LANGLET

Monsieur le Professeur H. LARDENNOIS

Monsieur le Professeur BILLARD

Monsieur le Professeur A. JACQUINET

INTRODUCTION

On sait que l'action d'une injection d'adrénaline est de courte durée; pour une dose moyenne, chez un sujet normal, cet effet disparaît en quelques minutes. Ce phénomène présente un intérêt à la fois doctrinal et pratique; du point théorique, c'est à des actions de ce genre que l'on a pu appliquer la théorie de STRAUB, connue sous le nom de théorie des « poisons potentiels » : d'après cette théorie, certaines substances, et notamment l'adrénaline, agiraient non par leur seule présence, mais en raison de la différence de concentration à l'extérieur et à l'intérieur des cellules; dès que l'équilibre est atteint de part et d'autre de la paroi cellulaire, toute action disparaît, bien que l'agent pharmacologique soit encore présent en quantité appréciable au contact des organes. Cette théorie n'est plus aujourd'hui acceptée sans réserve. Certains auteurs admettent bien que l'adrénaline par exemple cesse d'agir avant d'être détruite, mais ils invoquent d'autres explications (CLARKE, TIFFENEAU); d'autres par contre admettent que la disparition de l'action coïncide bien avec une destruction de l'adrénaline telle que la concentration actuelle est inefficace. Quoi

qu'il en soit de ces diverses opinions, il semble bien que l'adrénaline, du moins dans l'organisme entier, disparaisse rapidement du milieu sanguin et qu'il soit très vite impossible de la retrouver sous sa forme active en quantité efficace.

Aujourd'hui, cette question est liée au problème de la sympathine: on sait en effet que cette substance, qui est vraisemblablement identique à l'adrénaline, est mise en liberté à l'extrémité des neurones sympathiques post-ganglionnaires à la suite de leur excitation. Cette substance est rapidement inactivée dans le sang ou dans les cellules des organes végétatifs. Ainsi tous les faits acquis pour l'adrénaline concernent aussi la sympathine.

En pratique, le sort de l'adrénaline dans l'organisme serait très important à connaître: on pourrait en effet saisir les raisons de la brièveté de son action et surtout comprendre comment cette action peut être si variable en thérapeutique d'un individu à l'autre, et selon les circonstances (syncope adrénalino-chloroformique); on connaît en effet cette variabilité d'action qui n'est pas toujours sans danger et qu'il est encore difficile de prévoir dans notre ignorance de ses causes.

C'est pour ces diverses raisons, théoriques, et surtout pratiques que nous nous sommes proposés d'examiner quel est le sort de l'adrénaline dans l'organisme à la lumière des travaux récents.

HISTORIQUE

Le sort de l'adrénaline dans l'organisme est une question qui s'est posée très tôt; et les premiers résultats furent contradictoires : c'est ainsi qu'en 1904, WEISS et HARRIS croient observer une discordance entre le retour de la pression artérielle à la normale et la disparition de l'adrénaline injectée, conformément à la théorie de STRAUB. Au contraire, en 1905, DE VOS et KOCHMANN, puis JACKSON, en 1909, TRENDELENBURG, en 1910, établirent que la disparition de l'adrénaline évolue d'une manière parfaitement parallèle avec le retour de la pression à sa valeur initiale.

Inversement, les expériences de KRETSCHMER, en 1907, permirent d'établir que si la concentration d'adrénaline était maintenue constante, l'effet observé, par exemple l'élévation tensionnelle, se maintenait lui-même constant : KRETSCHMER montre qu'une injection continue d'adrénaline détermine une hypertension permanente. Que l'injection soit accélérée, et le niveau de la pression artérielle s'élève. Cependant pour une certaine vitesse d'injection, qui correspond chez le lapin à 0,01 mg. environ par kilog, par minute,

la pression ne s'élève plus, et KRETSCHMER suppose que la destruction est devenue aussi rapide que l'injection. En effet, lorsque l'injection est interrompue, le retour à la normale est d'autant plus long que l'adrénaline a été injectée à une vitesse plus grande ; ce fait s'explique par le temps nécessaire à détruire une plus grande quantité d'adrénaline. La connaissance de ces faits prend un regain d'intérêt à l'occasion des injections lentes et continues d'adrénaline qui permettent aujourd'hui d'allonger à volonté la durée d'action de cet agent thérapeutique.

Ainsi lorsque l'effet de l'adrénaline disparaît à la suite d'une injection simple, on admit qu'elle disparaissait effectivement du sang ; mais il pouvait s'agir d'une élimination rapide de la substance : il fut bientôt établi qu'il n'en était rien : non seulement FURTH constate que les urines contiennent au plus des traces d'adrénaline, même après de grosses injections, mais JACKSON, en 1909, montre que l'effet presseur disparaît même lorsque l'accès aux organes excréteurs est exclu par une compression de l'aorte.

Il ne s'agissait donc ni d'un épuisement de l'effet, malgré la présence de l'adrénaline, ni d'une élimination particulièrement rapide de cette hormone : la notion de sa rapide destruction dans l'organisme fut donc très vite admise, et ceci d'autant mieux que l'on commençait à bien connaître la destruction artificielle de l'adrénaline. Dès 1895, B. MOORE avait montré

l'oxydabilité de ce corps, particulièrement dans les solutions diluées et alcalines. CRAMER, en 1911, montra que l'adrénaline était inactivée par la formaldéhyde qui bloque la fonction amine.

Il était donc naturel d'admettre que les tissus étaient capables de détruire l'adrénaline avec une grande rapidité. Pourtant cette notion rencontrait un obstacle important : le sang, *in vitro*, a le pouvoir de ralentir la destruction de l'adrénaline, de sorte que celle-ci se montre encore active au bout de plusieurs heures (OLIVIER et SCHAEFER, 1895; EMBDEN et FURTH, 1903). Le sérum sanguin, même en petites quantités, retarde notablement la destruction de l'adrénaline *in vitro* (SCHWETSCHNIKOFF, 1913).

Pourtant la destruction de l'adrénaline par les tissus fut bientôt confirmée par l'expérience : GIOFFREDI, en 1907, constate par des expériences de perfusion que le foie détruit rapidement l'adrénaline, le muscle squelettique plus lentement; le rein, le poumon et le cerveau, au contraire, n'ont pas d'action destructrice appréciable. Ainsi, dès cette époque, le rôle capital du foie était mis en lumière.

Nous examinerons successivement le sort de l'adrénaline dans le sang, la participation des organes à la destruction de l'adrénaline, le mode de destruction de l'adrénaline, la marche de l'oxydation de l'adrénaline, enfin l'élimination de cette hormone.

LE SORT DE L'ADRENALINE DANS LES MILIEUX HUMORAUX

Ce fut une question longtemps controversée de savoir si le sang contenait ou non de l'adrénaline à l'état normal : (GLEY, TOURNADE). Il est établi aujourd'hui par des expériences désormais classiques que le sang veineux surrénalien contient des quantités d'adrénaline capables d'être décelées par leur action physiologique.

I. — *DESTRUCTION DE L'ADRENALINE DANS LE MILIEU INTERIEUR*

Cette destruction doit être possible dans les cellules sanguines et dans le plasma. Les cellules et notamment les globules blancs de la série myéloïde sont capables d'inactiver l'adrénaline : (LANGLOIS). Les globules rouges sont capables également d'inactiver l'adrénaline *in vivo* et *in vitro* (KOSOWSKY), il s'agirait ici d'un processus physique, ce serait une simple absorption. C'est ainsi qu'une préparation de globules

rouges mis au contact de l'adrénaline peut ensuite, après lavage et hémolyse, libérer cette hormone, et on peut alors la caractériser par son action habituelle sur une préparation de Trendelenburg, sur les vaisseaux du chien et sur l'intestin du cobaye : on peut même obtenir la réaction de VIALE avec une intensité qui correspond à une solution d'adrénaline de 1 : 160.000 environ.

Par contre, le rôle du plasma et du sérum dans l'inactivation de l'adrénaline est diversement apprécié; pour certains auteurs, il y aurait bien accélération de l'oxydation de l'adrénaline par le sérum : telle est la conclusion notamment du travail de NEUMANN. Cet auteur constata, en 1913, que le sérum humain, comme celui du cobaye et du lapin, accélère la coloration des solutions d'adrénaline. Il remarqua que le sérum des femmes enceintes est plus actif que le sérum normal; il pense que cette oxydation serait le fait d'une action diastasique. Ce travail a été critiqué : on a reproché à l'auteur de n'avoir pas tenu compte des variations éventuelles du pH. Celles-ci pourraient en effet rendre compte des variations observées. Cependant, TOSCANO et MALAFAYA-BAPTISTA, étudiant la destruction oxydative de l'adrénaline en présence d'acétaldéhyde, constatent que la présence de sérum de porc accélère considérablement cette oxydation; or dans ces expériences les variations de pH ne peuvent pas être invoquées; ces auteurs surveillent en effet très étroitement le pH de leurs échantillons.

II. — INHIBITION DE L'OXYDATION DE L'ADRENALINE DANS LE MILIEU INTERIEUR

C'est certainement l'effet qui paraît le plus important : c'est celui qui semble intervenir dans les conditions physiologiques. Certains des faits précédents en effet ont pu être critiqués : CHICANO et KOMINAMI, par exemple, constatent dans des expériences où le pH est soigneusement maintenu constant, que l'adrénaline est plus rapidement oxydée dans le sérum de lapin frais que dans une solution saline artificielle de Locke : il est vrai que dans ces derniers échantillons l'inactivation était ralentie du seul fait de maintenir le pH à 7.381.

En réalité, l'inhibition de l'oxydation de l'adrénaline par le sang est déjà une notion ancienne. Elle se trouve confirmée par la plupart des recherches récentes. C'est ainsi que WALTHARD et V. WATTENWYL, mesurant la consommation d'oxygène par la méthode manométrique, observent que la quantité d'oxygène consommée par l'adrénaline est plus petite lorsque l'hormone est mise en présence de sérum. Par contre, il est vrai, SUGUWARA fait remarquer que l'action protectrice du sérum n'est pas très forte; il constate bien, en effet, qu'une solution d'adrénaline à 1 millionième est plus lentement détruite dans le sang que dans les liquides de Tyrode ou de Locke, mais la destruction

est plus lente encore dans l'eau physiologique ou dans l'eau bi-distillée. Même SATO soutient que seul le sang rendu incoagulable par les procédés habituels chimiques ou physiques a une action protectrice; par contre, d'après cet auteur, le sang maintenu en place entre deux ligatures dans un vaisseau détruit très rapidement l'adrénaline; mais il est permis de se demander si le vaisseau n'a pas un rôle dans cette rapide destruction de l'adrénaline attribuée au sang.

En réalité, l'action protectrice du milieu intérieur sur l'oxydation de l'adrénaline est un fait très généralement admis. Et la question qui se pose, c'est de savoir quelle est la substance responsable de cette protection. Les acides aminés du sérum ont sans doute un rôle, comme le croit WILTSHIRE. Pour BONHOMME, l'inhibition serait due aux protéines. Mais la principale substance qui intervient vraisemblablement dans les humeurs pour inhiber l'oxydation de l'adrénaline c'est l'acide ascorbique. Cette action a été démontrée par de très nombreux auteurs, tels que AIBARA, ABDERHALDEN, de MERRIT-WELCH, VIALE. Et BACQ peut attribuer le pouvoir protecteur particulièrement marqué de l'humeur aqueuse et du liquide cérébro-spinal à la très forte teneur de ces humeurs en acide ascorbique réduit.

PARTICIPATION DES ORGANES A LA DESTRUCTION DE L'ADRENALINE

Dès 1907, GIOFFREDI montra le rôle principal du foie dans la destruction de l'adrénaline. Ses conclusions reposent sur des expériences de perfusions d'organes : il constate que l'adrénaline est très rapidement détruite au cours de la perfusion à travers le foie ; plus lentement dans le muscle squelettique ; aucune destruction appréciable ne peut être constatée dans le rein, le poumon et le cerveau.

L'étude de la destruction de l'adrénaline par les organes a été reprise en détail par les auteurs modernes et principalement par BAYER et WENSE, par BLASCHKO, RICHTER et SCHLOSSMANN et par MALAFAYA-BAPTISTA. De leurs recherches il se confirme que le rôle du foie est prépondérant.

Deux grandes méthodes ont été utilisées dans l'étude de ce problème : la méthode des perfusions, d'une part, et, d'autre part, les expériences *in vitro* avec des extraits ou des fragments d'organes. Dans l'un et l'autre cas, il s'agit de doser l'adrénaline avant

et après l'intervention de l'organe ou de son extrait. Nous envisagerons successivement les méthodes de dosages, les expériences de perfusion et enfin les expériences réalisées avec des extraits ou des fragments d'organes.

A. — METHODES DE DOSAGE

Il est possible d'utiliser soit des méthodes chimiques, soit des méthodes pharmacodynamiques. Récemment, MALAFAYA-BAPTISTA discute la valeur de ces diverses méthodes pour l'étude de la destruction de l'adrénaline par les organes : il n'utilise pas la méthode colorimétrique parce qu'il considère qu'elle n'est pas assez spécifique. La méthode à l'acide iodique a l'avantage d'une grande sensibilité : elle permet de reconnaître encore l'adrénaline à une dilution de 1.300.000; la sensibilité peut même être abaissée à $1 : 5.10^6$ (BAYER, 1909) par addition d'acide sulfanilique, mais la méthode est alors moins sensible. Les méthodes pharmacodynamiques ont généralement l'avantage d'être très sensibles, mais elles peuvent manquer de spécificité ou ne pas fournir de résultats précis. C'est ainsi que la méthode la plus sensible est fondée sur l'inhibition de l'utérus de lapine qui se manifeste encore pour une dilution de $1 : 2 \times 10^7$; mais cette méthode serait sans grand intérêt ici, elle ne se prête guère à une analyse quantitative : une dose dou-

ble ne donne pas une inhibition sensiblement plus grande. Il existe une méthode fondée sur la mydriase adrénalinique mesurée sur l'œil énucléé de grenouille; cette méthode, proposée dès 1905 par EHRMANN, serait beaucoup moins sensible d'après MALAFAYA-BAPTISTA que ne le mentionne EHRMANN. La méthode qui utilise comme test la pression artérielle du chien décérébré semble la plus convenable pour la recherche dont il est question ici; cette méthode, d'après SATO, ne donne que des erreurs très faibles, 5 à 10 p. 100, c'est elle que MALAFAYA-BAPTISTA utilise. Cet auteur enlève le cerveau et la moelle jusqu'à la hauteur du quatrième segment médullaire; cette opération est nécessaire pour éliminer les réflexes vasculaires qui peuvent allonger la perturbation de la tension artérielle déclenchée par l'adrénaline; le résultat de cette intervention, en outre, est d'abaisser considérablement la pression artérielle qui peut tomber par exemple de 140 à 40 cm. de mercure; or, dans ces conditions, les réponses à l'adrénaline sont beaucoup plus importantes pour les mêmes doses. Par contre, il faut éviter soigneusement toute perte de sang : l'hémorragie diminuerait en effet la sensibilité des vaisseaux à l'adrénaline. Naturellement, la sensibilité varie d'un animal à un autre, mais, et c'est ce qui importe, l'effet de l'adrénaline est particulièrement constant chez le même animal, à condition d'attendre un temps assez long entre chaque dose : environ 1/2 heure. Les solu-

tions dont il faut déterminer le titre en adrénaline sont injectées sous le même volume que des solutions de titre connu; il s'agit alors de comparer les effets obtenus en « encadrant » au plus près la solution à doser par deux solutions connues de titres voisins. Les effets se trouvent dans une certaine mesure proportionnels aux logarithmes des doses; dans les expériences de MALAFAYA-BAPTISTA, l'auteur dispose de cinq solution titrées d'adrénaline allant de 20 à 5 millièmes de milligramme par centimètre cube. Ces solutions sont transformées à pH : 7,1.

B. — RECHERCHES SUR L'ORGANISME ENTIER
OU PERFUSION D'ORGANES ISOLÉS.

Ces méthodes ont l'avantage de renseigner sur le sort de l'adrénaline dans des conditions qui se rapprochent beaucoup des conditions physiologiques normales. Presque tous les auteurs s'accordent à attribuer au *foie* le rôle capital : c'est ainsi que SUNDBERG compare l'action de la même dose d'adrénaline injectée par la veine jugulaire et par la veine porte. Il constate que par cette dernière voie la réponse est plus faible et ne représente que 50 % à 80 % de l'hypertension obtenue par l'injection intrajugulaire. Ce même auteur réalise la contre-expérience : il exclut le foie de la circulation et obtient une prolongation d'action importante de l'adrénaline injectée. L'expérience se

trouve facilitée chez les oiseaux où la veine de JACOBSON allant de la veine porte à la veine cave inférieure rend aisée l'exclusion circulatoire du foie; ces animaux, il est vrai, sont assez peu sensibles à l'action de l'adrénaline; cependant, l'hypertension provoquée par une injection d'adrénaline se maintient nettement plus longtemps après exclusion du foie. D'autres auteurs obtiennent semblables résultats : c'est ainsi que GIRAGOSSINZ et MACKLER confirment que l'action de l'adrénaline est diminuée lorsque celle-ci est injectée par la veine porte. MARKOWITZ et MANN constatent qu'une même quantité d'adrénaline donne une action 1,5 à 2 fois plus durable après exclusion du foie, mais 2,5 fois plus longue si les autres organes abdominaux sont également exclus : ils en concluent que le rôle du foie est capital, mais non pas exclusif. DANIELOPOLU, MARCOU, PROCA et BRUNER se proposent d'obtenir des réponses égales en injectant l'adrénaline dans une veine périphérique et dans la veine porte; ils constatent que par cette dernière voie ils doivent injecter des doses beaucoup plus élevées : 50 à 100 fois plus fortes. Ils montrent, en outre, que lorsque le parenchyme hépatique a été lésé par le toluène-diamine, son pouvoir destructeur à l'égard de l'adrénaline est fortement diminué et il suffit d'injecter par voie portale des doses de 5 à 10 fois plus élevées que par les veines périphériques pour obtenir des effets comparables.

Cette action du foie sur l'adrénaline a été comparée

par LIACIA aux effets de ce même organe sur l'éphédrine et il constate que le foie diminue beaucoup plus l'action de l'adrénaline que celle de l'éphédrine, ce qui ne saurait surprendre, étant donné que l'on sait que ce dernier corps s'oxyde moins facilement que l'adrénaline. On s'est demandé quel était le mécanisme de cette action du foie, et JACOT a pensé que le glycogène hépatique aurait la propriété d'accélérer l'oxydation de l'adrénaline; mais cette hypothèse ne reçoit pas de confirmation expérimentale : au contraire, BAYER et WENSE constatent que le glycogène a une action inhibitrice sur l'oxydation de l'adrénaline.

D'autres expériences ont eu pour but de mettre en évidence le rôle des *vaisseaux* et le rôle des *muscles*.

STENBERG perfuse l'oreille isolée du lapin avec un liquide contenant de l'adrénaline : il y a bien une diminution de l'activité de l'adrénaline, mais pareille diminution s'observe sur les échantillons-témoins de même titre qui n'ont pas servi à la perfusion.

Les muscles étaient considérés, après le foie, comme capables d'une importante destruction d'adrénaline surtout au moment de leur contraction (BAYER). Les expériences de REIN montrent bien que le muscle est capable de détruire l'adrénaline, cependant il constate dans ses recherches que le muscle, au cours de ses contractions, détruit moins d'adrénaline qu'au cours des périodes de repos; il insiste sur le rôle de la

vitesse de perfusion de l'organe dans le taux de cette destruction.

Enfin on a formulé l'hypothèse que les *surrénales* elles-mêmes étaient capables de retirer l'adrénaline de la circulation. Les faits expérimentaux en faveur de cette hypothèse ne sont cependant pas encore décisifs. Citons cependant l'observation de KEN KURÉ : cet auteur constate que les glandes surrénales sont particulièrement riches enadrénaline à la fin des expériences au cours desquelles une grande quantité d'adrénaline a été injectée à l'animal. Inversement, STEFL imagine que le « lipoïde rénal » serait capable de restituer l'adrénaline sous sa forme active par réduction. Cette « néosynthèse » de l'adrénaline à l'état naissant permet à cet auteur de parler d'un véritable « cycle chimique » de l'adrénaline.

C. — RECHERCHES SUR LES EXTRAITS D'ORGANES.

Ces recherches ont, sur la technique précédente, de permettre de travailler dans des conditions mieux définies et de se prêter à la recherche de la substance responsable de l'oxydation de l'adrénaline.

Les extraits préparés par MALAFAYA-BAPTISTA ont d'abord été réalisés de la manière suivante : après broyage de l'organe choisi et extraction aqueuse, les protéines sont éliminées par précipitation à l'acide tungstique, la rate étant éliminée par le sulfate de

soude. Cependant, l'auteur a abandonné cette méthode, car les extraits déterminaient une hypotension importante qui masquait l'action de l'adrénaline. Par la suite, il employa la méthode suivante : l'organe est broyé au mortier avec une quantité double de tampon

phosphate M $\frac{2}{15}$, l'extrait aqueux ainsi obtenu est

simplement filtré sur coton pour éliminer les particules solides ; la suspension obtenue est utilisée en présence de tampon phosphatique et l'on observe la destruction de l'adrénaline sous l'influence de cet extrait au bout de quatre heures d'un séjour à 37°.

Les résultats de TOSCANO et MALAFAYA obtenus par cette méthode sont les suivants.

Destruction de l'adrénaline par des extraits d'organe

Le foie

de cobaye détruit 80 à 100 % de l'adrénaline ajoutée.

de chien détruit 20 % de l'adrénaline ajoutée.

de chat détruit 10 % de l'adrénaline ajoutée.

Le rein

de cobaye détruit 60 à 80 % de l'adrénaline ajoutée.

de chien détruit 20 % de l'adrénaline ajoutée.

de chat détruit 30 à 40 % de l'adrénaline ajoutée.

La rate

de chien détruit 90 à 100 % de l'adrénaline ajoutée.

de chat détruit 0 % de l'adrénaline ajoutée.

de rat détruit 30 à 35 % de l'adrénaline ajoutée.

Muscle squelettique du cobaye détruit 5 à 10 % de l'adrénaline ajoutée.

Autres animaux : détruit 0 % de l'adrénaline ajoutée.

La même méthode a été appliquée aux organes de deux enfants mort-nés : l'activité destructive de la rate s'est montrée très élevée. /

Il résulte de ce travail d'ensemble plusieurs faits : tout d'abord, les organes du *cobaye* possèdent une action destructrice plus élevée que ceux des autres animaux de laboratoire. Ensuite, c'est l'importance toute particulière de la *rate* chez le chien. Pratiquement, les deux organes les plus actifs sont la rate du chien et le foie du cobaye.

De nombreuses autres recherches ont été entreprises avec des techniques analogues; leurs résultats ne sont pas toujours concordants. Ainsi TATUM constate une action destructrice des extraits d'artère ou de

veine et il en tire des conclusions sur le mode d'action et le sort de l'adrénaline dans l'organisme.

Mais ses travaux ne sont pas confirmés et SUNDBERG constatait au contraire qu'une purée d'artères ou de veines conserve l'adrénaline.

KANAUCHI observait que tous les organes qu'il a examinés détruisent l'adrénaline; les constatations de SCHUTZ sont dans le même sens : cet auteur expérimente sur des extraits d'organes limpides préparés par centrifugation; il constate, en outre, que le facteur qui oxyde l'adrénaline résiste au chauffage.

KOEHLER constate des différences importantes selon l'organe examiné; il note que le foie et l'intestin de rat détruisent l'adrénaline à un taux particulièrement élevé.

Des recherches plus précises tendent à séparer divers facteurs présents dans les organes, les uns inhibant l'oxydation de l'adrénaline, les autres accomplissant cette oxydation.

Substances inhibant l'oxydation de l'adrénaline.

C'est ainsi que WILTSHIRE constate que divers fragments de tissus ont la propriété d'empêcher l'oxydation de l'adrénaline. Ce pouvoir se manifeste encore lorsque des fragments de 0,1 gr. agissent sur un volume de 500 cm³ de Ringer; il persiste après chauffage.

R.-G. SCHMITH constate de même que des extraits de cœur contiennent des substances inhibitrices; celles-ci sont multiples : les unes sont dialysables, les autres non.

Certains corps sulfhydrilés tels que le glutathion réduit, la cystéine, inhibent l'oxydation de l'adrénaline; et il est vraisemblable que de tels corps interviennent dans ce sens dans l'organisme; mais c'est surtout à l'acide ascorbique qu'il est naturel d'attribuer une telle action : en présence d'une oxydase extraite de la pomme de terre et dans des conditions expérimentales qui permettent une oxydation complète de l'adrénaline en une heure à pH 7,3, c'est l'acide ascorbique qui est le plus actif : il empêche complètement l'oxy-
M
dation à raison de 1 volume d'une solution — pour
20
5 volumes. Le glutathion réduit, en quantités équiva-
M
lentes : (—,) est un peu moins actif : l'oxydation de
10
l'adrénaline n'est pas complètement supprimée; 5 %
s'en trouvent détruits.

Les acides aminés peuvent également être responsables d'une certaine action inhibitrice, ils sont cependant moins actifs, il faut insister tout particulièrement sur l'asparagine, le glycocolle, l'alanine et la leucine.

Substances favorisant l'oxydation de l'adrénaline.

Divers auteurs constatent que l'adrénaline est dé-

truite par les aldéhydes qui prennent naissance au cours du métabolisme des sucres : aldéhyde glycérique, méthylglyoxal, aldéhyde acétique : c'est ainsi que, dans les expériences de MALAFAYA-BAPTISTA, 1 cc.

M

d'aldéhyde acétique — inactive à pH 7.3 et à 38° C

20

90 % de l'adrénaline présente dans un lot de 5 cm³. Il est aisé de s'assurer qu'il ne s'agit pas d'une simple action antagoniste : ces substances n'ont aucune action sur la pression artérielle qui est utilisée comme test.

BLASCHKO, RICHTER et SCHLOSSMANN constatent que certains organes, et particulièrement le foie, contiennent un corps non dialysable, thermolabile, qui provoque l'oxydation de l'adrénaline par fixation d'un atome d'oxygène sur une molécule d'adrénaline. Cette substance, quelle que soit sa nature, a pour propriété de n'être pas inhibée par l'acide cyanhydrique, ni par l'oxyde de carbone, ni par le glutathion réduit, mais elle est inhibée par l'alcool octylique et par l'uréthane.

Enfin BACQ et HEIRMANN ont trouvé en divers organes un facteur qu'ils avaient tout d'abord rapproché des catécholoxydases et qui se montre capable de transformer l'adrénaline en un dérivé oxydé inhibiteur : « l'adrénoxine ». Ce « facteur adrénoxinant » se rencontrerait notamment dans les bronches, les artères coronaires, la musculuse gastrique, le dôme vésical et l'utérus non gravide.

MODE DE DESTRUCTION DE L'ADRENALINE

Bien des points restent encore obscurs sur le mode de destruction de l'adrénaline, notamment existe-t-il une « adrénaline-oxydase » spécifique comme l'ont cru BLASCHKO, RICHTER et SCHLOSSMANN à la suite de leurs premières expériences? L'adrénaline est-elle uniquement attaquée par l'amino-oxydase, si abondante dans le foie par exemple. Faut-il faire intervenir, en outre, une diastase du groupe des catécholoxydases comme l'avaient pensé BACQ et HEIRMANN dans leurs premières recherches sur l'adrénoxine? Ce sont autant de questions auxquelles on ne saurait encore répondre en toute certitude. Les travaux de ces deux groupes de chercheurs seront d'ailleurs étudiés dans des chapitres spéciaux.

Cependant un fait demeure : c'est par voie oxydative que l'adrénaline est détruite dans l'organisme. On sait d'ailleurs avec quelle facilité l'autoxydation de l'adrénaline se fait : il y a une véritable autocatalyse, c'est-à-dire que les produits primaires de l'oxydation sont capables d'accélérer la suite de la réaction (KENDALL, KISCH). Cette action est d'ailleurs plus géné-

rale et peut se manifester sur d'autres substances : ainsi l'adrénaline se comporte comme un catalyseur d'oxydation. C'est ainsi, par exemple, que l'adrénaline est capable de désaminer les acides aminés par voie oxydative (EDELBACHER et KRAUS, de MERRIT-WELCH, BLIX, KISCH, BARRENSCHEEN et DANZER...). Cette propriété générale de catalyser les oxydations semble bien d'ailleurs, comme l'ont établi HAPPOLD et RAPER, un phénomène assez général qui s'observe pour les composés orthophénoliques capables de donner comme l'adrénaline des orthoquinones.

Cette propriété de l'adrénaline est particulièrement intéressante : ici on voit comment les réactions qui prennent part à la destruction de l'adrénaline sont capables d'intervenir sur d'autres substances pour les transformer. Et l'on comprend comment il est possible d'imaginer que l'action physiologique d'une substance telle que l'adrénaline se trouve liée à une suite de réactions chimiques qui aboutissent à la destruction de cette substance. Il est possible ici de prendre comme exemple l'action de l'adrénaline sur les toxines, notamment les toxines diphtérique et tétanique. C'est un fait très anciennement connu, qui avait été démontré par MARIE. Récemment, les travaux de VELLUZ établissent que cette propriété si intéressante de l'adrénaline est vraisemblablement en relation avec l'action catalytique que possède cette hormone sur les réactions d'oxydation.

C'est ici le lieu de rappeler les travaux de KISCH; cet auteur décrit l'existence d'un corps oméga, qui prendrait naissance dans les solutions vieilles d'adrénaline lorsqu'elles deviennent roses. Ce corps ne possède pas d'action pharmacologique. Mais il pourrait avoir une grande importance biologique. D'après KISCH, en effet, il accélère l'oxydation de l'adrénaline, et cette action est très puissante puisqu'elle se manifeste encore pour des solutions d'adrénaline très diluées jusqu'au dix milliardième, et même lorsque ces solutions sont acides, ce qui est, comme on sait, une condition défavorable pour l'oxydation de l'adrénaline.

Ce corps oméga peut être purifié, par exemple grâce à la possibilité de l'adsorber sur le charbon animal; il s'agirait vraisemblablement d'une quinone. Son action catalytique sur l'oxydation de l'adrénaline serait inhibée par le cyanure de potassium à la concentration millième moléculaire.

Enfin KISCH pense avoir montré que ce corps oméga a une action plus générale encore et que, sous son influence, la respiration tissulaire se trouve augmentée.

Certaines discussions se sont élevées au sujet de ces travaux de KISCH; ce n'est pas le lieu d'entrer dans leur détail. Remarquons seulement que la coloration en rouge que prend une solution d'adrénaline en s'au-

toxydant à l'air ne s'accompagne pas nécessairement de la disparition de toute activité pharmacologique. C'est ainsi que HANDOVSKY et REUSS constatent qu'une solution d'adrénaline à travers laquelle ils font barbotter de l'oxygène pendant trois heures à 37°, se colore en rouge, mais reste cependant active.

Il faut remarquer surtout que, même si l'individualité chimique du corps oméga de KISCH est discutable, il n'en reste pas moins que les produits d'oxydation de l'adrénaline, quels qu'ils soient, possèdent bien cette action catalytique sur certains processus d'oxydation. Le fait se trouve confirmé par LEWIS avec les produits d'oxydation de l'adrénaline qu'il obtient en soumettant une solution de ce corps à l'action des rayons ultra-violets.

De même, FRIEDHEIM constate une augmentation très notable de la respiration des globules rouges de lapin lorsqu'ils sont mis en présence du composé rouge.

L'intérêt de ce corps oméga de KISCH est moins grand depuis que GREEN et RICHTER ont isolé un composé chimique défini sous le nom d'adrénochrome (1937). Ce corps provient de l'oxydation de l'adrénaline *in vitro*, c'est une substance rouge, très instable, mais cristallisable. Au point de vue chimique, c'est un dérivé orthoquinonique, et la chaîne latérale de l'adrénaline s'est transformée en un cycle pentagonal. Au point de vue physiologique, ce corps est pratiquement

dépourvu d'action vaso-constrictrice. Par contre, il est possible qu'il joue un rôle important, lui aussi, comme intermédiaire d'oxydo-réduction; en effet, il est capable de se transformer réversiblement en son dérivé réduit le leucadrénochrome et son intervention dans les réactions d'oxydo-réductions *in vitro* se manifeste encore à des dilutions très grandes.

Il est possible également de formuler des hypothèses sur le mode de destruction de l'adrénaline en se fondant sur d'autres recherches sur l'oxydation de cette hormone *in vitro*. Ainsi, divers auteurs (WALTHARD et V. WATTENWYL, de MERRIT-WELCH), utilisant le respiromètre de BARCROFT, ont tenté de calculer la quantité d'oxygène nécessaire à l'oxydation d'une molécule d'adrénaline. De MERRIT-WELCH trouve qu'une molécule d'adrénaline consomme 8 atomes d'oxygène en vingt-quatre heures. Plus intéressant est le résultat de BLASCHKO, RICHTER et SCHLOSSMANN qui constatent que pour inactiver une molécule d'adrénaline, un atome d'oxygène suffit. En présence de sels ferreux ou de bleu de méthylène, l'oxydation de l'adrénaline se trouve accélérée (De MERRIT-WELCH). L'ion calcium (BARKER), des traces de métaux lourds (SCHILD) accélèrent l'oxydation de l'adrénaline.

Enfin, il faut insister comme catalyseur sur les aldéhydes, et notamment l'aldéhyde acétique, le glyoxal et l'aldéhyde glycérique (TOSCANO et MALA-

FAYA BAPTISTA); l'aldéhyde formique (CRAMER). BAYER et WENSE ont étudié plus particulièrement l'action de l'aldéhyde acétique : ils ont montré que l'oxydation de l'adrénaline en présence de ce corps est ralentie par la cocaïne et accélérée par l'ergotamine et le 933 F. Ces constatations sont particulièrement intéressantes : elles tendraient à faire admettre, si elles étaient confirmées, que la cocaïne qui renforce l'action physiologique de l'adrénaline agirait en s'opposant à son oxydation, et que, par contre, des corps tels que l'ergotamine et le 933 F qui favorisent l'inversion de l'adrénaline agiraient en favorisant l'oxydation de cette hormone.

L'introduction dans l'organisme de substances oxydantes, par exemple l'injection intraveineuse de permanganate de potassium supprime l'effet d'une injection d'adrénaline. Le fait est signalé par BACQ et confirmé par CAMP et HIGGINS.

La tyrosinase est capable d'oxyder très rapidement l'adrénaline : on peut extraire cette diastase de la pomme de terre par exemple. Cette oxydation se trouve, elle aussi, ralentie par la cocaïne et accélérée par l'ergotamine (BAYER et WENSE). D'autre part, comme nous le verrons à propos des travaux de BACQ et HEIRMANN, cette même diastase agissant plus longtemps serait capable de transformer l'adrénaline en adrénoxine, dérivé oxydé et inhibiteur.

Il est difficile actuellement de former des hypothèses précises sur le mode de destruction de l'adrénaline dans l'organisme d'après les divers renseignements fournis par les recherches sur l'oxydation spontanée de l'adrénaline *in vitro*. En effet, dans l'organisme, les conditions sont très différentes : cette oxydation se trouve, sinon totalement empêchée, du moins ralentie par les propriétés réductrices du milieu intérieur. Nous avons vu comment le glutathion et d'autres substances sulphydrilées (telles que la cystéine), l'acide ascorbique, les acides aminés eux-mêmes étaient capables par leur pouvoir réducteur de s'opposer à l'oxydation de l'adrénaline.

Cependant, certaines oxydases capables d'oxyder l'adrénaline ont été signalées dans les tissus animaux tels que les sarcomes mélaniques (NEUBERG) et le sang des cancéreux (LANGLOIS) ; on comprend l'intérêt de trouver une telle diastase dans les sarcomes mélaniques puisque l'oxydation de l'adrénaline donne lieu à la formation de la mélanine. Par contre, la formation des pigments normaux ne procède peut-être pas de ce mécanisme car les tissus mélanogènes n'ont pas d'action destructrice à l'égard de l'adrénaline.

En outre, les dérivés hématiniques seraient capables, d'après GREEN et RICHTER, d'activer l'oxydation de l'adrénaline, et il est possible que de tels corps interviennent au cours de l'oxydation de l'adrénaline par les extraits hépatiques telle que l'a décrite SCHUTZ, par exemple.

LA MARCHE DE L'OXYDATION DE L'ADRENALINE

Il n'est guère possible aujourd'hui que de faire des hypothèses sur la marche de l'oxydation de l'adrénaline dans l'organisme. On ne connaît encore sur ce processus aucun fait expérimental précis. Par contre, il est possible de rattacher ces hypothèses à ce que l'on sait de l'oxydation de l'adrénaline qui a lieu spontanément *in vitro*.

1. FORMATION D'UNE QUINONE PAR DESHYDROGÉNATION

Le premier stade semble devoir être inévitablement la formation d'une quinone. L'oxydation de l'adrénaline commencerait ainsi comme celle de la pyrocatechine, et l'adrénaline se transformerait par deshydrogénation en l'orthoquinone correspondante (BAYER et WENSE, 1938).

2. FORMATION DE L'ADRÉNOCHROME PAR DESHYDROGÉNATION

Rapidement une belle couleur rouge apparaît; elle est attribuable à l'adrénochrome dont GREEN et

RICHTER ont établi la formule. On peut imaginer qu'il prend naissance à partir de l'orthoquinone précédente par cyclisation de la chaîne latérale et deshydrogénation.

3. FORMATION DE LA MÉLANINE

Enfin, lorsque cette oxydation se fait en présence d'une oxydase, la solution qui perd sa couleur rouge devient noirâtre : il se forme de la *mélanine*.

C'est un dérivé orthoquinonique de l'indol.

Tout ceci n'est évidemment qu'un schéma et ne saurait actuellement avoir d'autre valeur ; il convient donc d'être extrêmement prudent dans son application au sort de l'adrénaline dans l'organisme.

Plusieurs points méritent d'être soulignés : c'est d'abord que les premiers stades de la réaction se font très rapidement et qu'il n'est pas possible aujourd'hui de les connaître avec précision. Il est possible, par exemple, que le premier stade soit la fermeture du cycle déhydropyrrolique par deshydrogénation.

Ces premiers stades de l'oxydation paraissent favorisés par un phénomène d'autocatalyse : les premiers corps formés accéléreraient l'oxydation de l'adrénaline encore intacte.

Dans cette oxydation, il est possible qu'un peroxyde

intervienne, puisqu'elle se trouve catalysée par les sels ferreux, et de MERRIT-WELCH pense qu'au moment de la transformation de l'adrénaline en quinone il se formerait de l'eau oxygénée.

L'apparition de l'adrénoxine se placerait selon BACQ au delà de l'apparition de l'adrénochrome.

Enfin, l'ensemble de ces réactions devient *in vitro* très vite irréversible au point que l'acide ascorbique, capable de décolorer une solution d'adrénaline rougie, ne peut régénérer cependant l'adrénaline (BON-SIGNORE et PINOTTI). Pourtant, il est possible que, dans l'organisme, de telles réactions soient réversibles. Depuis longtemps, des hypothèses de ce genre se sont fait jour. Plus récemment, BACQ suppose que les produits d'oxydation de l'adrénaline peuvent être réduits au point où aboutissent les terminaisons post-sympathiques : ainsi s'expliquerait la formation de « sympathine », à la terminaison de ces fibres au moment de leur excitation. De même il faut rappeler ici les conceptions de STEFL selon lesquelles les lipoïdes surrénaliens seraient capables de resynthétiser l'adrénaline par réduction de ses produits d'oxydation. En fait, il est possible, *in vitro*, de régénérer l'adrénaline oxydée en utilisant certaines substances réductrices telles que l'hydroquinone.

Les travaux de BLASCHKO, RICHTER et SCHLOSSMANN semblent montrer que, à l'encontre du schéma précé-

dent, le point d'attaque de l'oxydation de l'adrénaline serait la chaîne latérale. Nous consacrerons un chapitre spécial au travail de ces auteurs.

ELIMINATION DE L'ADRENALINE

Il est difficile de préciser la manière dont l'adrénaline est éliminée. Cependant, il est vraisemblable que, dans les conditions normales, la plus grande partie de l'adrénaline, libérée par les surrénales ou introduite dans l'organisme dans un but thérapeutique, se trouve rapidement oxydée, et que ce sont ses produits d'oxydation qui sont éliminés par le rein.

Cependant, certains auteurs signalent la présence de l'adrénaline elle-même dans les urines. Il est intéressant de signaler par exemple que CZAKI constate la présence de l'adrénaline dans les urines d'un malade atteint de tumeurs mélaniques. OZAWA montre, par des expériences sur la grenouille, que l'adrénaline peut être excrétée par le rein; il précise même que les glomérules en excrète trois fois plus que les tubes. VIALE, utilisant pour caractériser l'adrénaline la réaction que cet auteur a décrite, peut en doser des quantités importantes dans les urines. MACCHIAROLU en trouve dans les urines du nouveau-né à une concentration de 1 : 200.000.

TRAVAUX DE BLASCHKO, RICHTER ET SCHLOSSMANN

Les travaux de BLASCHKO, RICHTER et SCHLOSSMANN doivent être exposés à part tant en raison de leur importance que des faits nouveaux qu'ils ont apportés depuis 1936. Ils ont mis en évidence l'existence dans les tissus des mammifères d'un système enzymatique qui détruit l'activité biologique de l'adrénaline.

Des expériences préliminaires leur avaient montré que le tissu hépatique du rat accélère l'inactivation de l'adrénaline en présence d'oxygène. Le système responsable de cette inactivation a pu être obtenu non seulement à partir du foie, mais aussi du rein et de l'intestin sous la forme d'extraits débarrassés de cellules. Leurs premières recherches leur permettent de conclure que le système inactivateur est une diastase spécifique qui catalyse l'oxydation de l'adrénaline et que cette réaction d'inactivation est différente des autres réactions d'oxydation de l'adrénaline décrite avant ces auteurs. Ils se croient donc autorisés à parler d'adrénaline-oxydase.

Tout d'abord, ils montrent que l'oxydation de l'adré-

naline par l'extrait de foie exige environ 4 atomes d'oxygène par molécule d'hormone. Cependant, en comparant la consommation d'oxygène du milieu avec la décroissance d'activité de l'adrénaline, ils constatent que toute activité sur la pression artérielle du chat a déjà disparu lorsque deux atomes seulement d'oxygène ont été consommés par molécule d'adrénaline. Ils en conclurent que l'oxydation ultérieure n'intéresse pas l'adrénaline elle-même, mais les premiers produits d'oxydation de ce corps.

Ils opposent ces résultats à ce qui se passe pour l'oxydation spontanée de l'adrénaline dans une solution tamponnée; dans ce cas, l'oxydation n'est complète que lorsque chaque molécule a consommé sept atomes d'oxygène. Cette constatation est d'ailleurs en accord avec les travaux antérieurs de DULIÈRE et RAPER et WELCH. Pour l'inactivation complète, il faut une plus grande quantité d'oxygène que lorsque l'adrénaline est en présence d'extrait hépatique.

Afin d'éliminer l'oxydation spontanée de l'adrénaline qui existe aussi en présence d'extrait de foie, les auteurs reprennent des expériences en présence de cyanure. Ils peuvent ainsi étudier à l'état pur l'action de l'extrait hépatique : ils constatent alors que l'adrénaline ne consomme plus qu'un atome d'oxygène par molécule et que cette oxydation suffit à l'inactiver. Ils en concluent que le foie contient un système insen-

sible au cyanure qui inactive l'adrénaline par fixation d'un atome d'oxygène à 1 molécule d'adrénaline.

Le même système est reconnu grâce à cette réaction dans le foie et le rein du rat, du cobaye et du lapin. Le foie est l'organe le plus riche. Les organes du cobaye sont les plus actifs. Le même système se retrouve dans l'intestin grêle du cobaye. Il n'est pas caractérisé dans le muscle squelettique ni dans la rate.

Il est possible de purifier le système responsable par précipitation avec de l'alcool à 30 p. c. Cette préparation conserve son activité plusieurs jours à 0°. mais est complètement inactivée par chauffage à 80° pendant 5 minutes.

Les auteurs constatent que l'oxydation de l'adrénaline en présence d'extrait hépatique est fortement inhibée par l'alcool octylique et par l'éthyl urethane.

Le produit biologiquement inactif qui résulte de cette réaction oxydative donne encore la réaction verte avec le chlorure ferrique qui est caractéristique des dérivés de la pyrocathéchine.

Le corps responsable de cette action a tous les caractères d'une diastase : il est thermolabile, non dialysable et inactivé par les anesthésiques. Cette diastase se distingue de la catécholoxydase, car celle-ci est inhibée par l'acide cyanhydrique, et les composés sulphydrilés, mais non par les anesthésiques.

Les auteurs concluent en montrant que cette adrén-

naline oxydase joue vraisemblablement un rôle dans la destruction de l'adrénaline dans l'organisme. Cependant, ils reconnaissent l'existence d'un autre mode d'oxydation de l'adrénaline *in vivo*, qui est supprimé par la présence de cyanure qui s'observe par exemple avec les extraits de rate et de muscle, lesquels ne contiennent pas d'adrénaline oxydase, les auteurs se demandent si cet autre mode d'oxydation ne serait pas le fait d'une catécholoxydase.

En 1937, ces mêmes auteurs cherchent à préciser la manière dont l'adrénaline est oxydée en présence d'adrénaline oxydase : il montre que l'attaque se fait sur la chaîne latérale. Parmi les dérivés voisins de l'adrénaline, certains sont oxydés dans les mêmes conditions (artérénol, épinine, parasymphol, phenyl hydroxylethylamine) l'éphédrine au contraire n'est pas oxydée. Par contre, ce dernier corps inhibe l'oxydation de l'adrénaline.

L'ADRENOXINE

On sait que l'adrénaline comme le sympathique lui-même agit sur certains organes en les contractant : les muscles lisses vasculaires, par exemple ; et sur d'autres en les inhibant : la musculature du tube digestif sauf les sphincters, par exemple. Déjà, pour rendre compte de ces deux actions, CANNON avait imaginé l'existence de deux substances médiatrices : l'une excitante, la sympathine E ; l'autre inhibitrice, la sympathine I. BACQ est parvenu à faire admettre que le médiateur n'est en réalité pas distinct de l'adrénaline elle-même. Cependant, il supposait que les actions inhibitrices s'expliqueraient par une transformation particulière de ce médiateur au contact de certains tissus. C'est ainsi que, en collaboration avec HEIRMANN, cet auteur constate l'apparition d'une substance inhibitrice au cours de l'oxydation de l'adrénaline dans certaines conditions : il admet qu'il s'agit d'un dérivé oxydé de l'adrénaline et lui donne le nom d'adrénoxine. Ces travaux peuvent avoir une grande importance physiologique. Il faut remarquer cepen-

dant qu'il ne s'agit pas d'un corps chimiquement défini.

Cette oxydation particulière de l'adrénaline fut d'abord attribuée par les auteurs à une catécholoxydase. BACQ constate par exemple qu'un extrait diastatique provenant du champignon de couche est capable d'inverser l'effet de l'excitation du sympathique lorsque cet extrait est laissé au contact d'un cœur isolé de grenouille pendant 45 minutes.

HEIRMANN étudie l'oxydation de l'adrénaline *in vitro* au contact d'un extrait de Psalliota et il suit parallèlement les modifications de couleur et les modifications d'activité physiologique du milieu; il constate à pH 7 qu'au bout de 40 minutes les effets physiologiques de l'adrénaline ont disparu; puis, au bout de 45 minutes, le milieu se colore en rouge mais reste inactif : c'est le stade de l'adrénochrome. Au bout de 2 heures, la solution est à peine rosée, plutôt saumonée et c'est alors qu'apparaît l'activité adrénoxine. Ultérieurement, la solution se décolore presque complètement et devient inactive. Enfin l'oxydation se termine au bout de 6 à 12 heures par un dépôt de mélanine.

Les auteurs font un exposé général de leurs recherches en 1939 : ils insistent sur la grande variabilité de l'extrait de Psalliota comme source de tyrosinase. Ils précisent les conditions nécessaires à la formation d'adrénoxine *in vitro* à partir de certaines phénolases

végétales : la concentration d'adrénaline doit être faible : au 1 100.000^e ou au millionième. L'adrénoxine se forme à partir non seulement de l'adrénaline, mais aussi de l'épinine, de l'oxytyramine, de la tyramine et du para-sympathol.

L'adrénoxine a une action mydriatique sur l'œil de la grenouille. Elle est hypotensive et déprime le cœur chez les mammifères. Enfin, elle est inhibitrice pour les organes isolés tels que l'intestin de cobaye.

L'atropine ne modifie pas son action hypotensive chez le chat, même à très forte dose; le 933 F non plus; le tartrate d'ergotamine par contre augmente l'hypotension à l'adrénoxine. La cocaïne détermine une légère sensibilisation. L'yohimbine n'a pas d'effet sur l'action de l'adrénoxine.

HEIRMANN précise les propriétés de la substance : instable à ébullition, l'adrénoxine est soluble dans l'alcool éthylique et dans l'alcool méthylique; légèrement soluble dans le chloroforme et dans l'acétone. Elle est insoluble dans l'éther. C'est une substance qui dialyse assez rapidement.

La recherche du facteur adrenoxinant s'est montrée positive chez les mammifères pour l'utérus non gravide, les bronches, les coronaires, le dôme vésical et la musculuse gastrique. Cette recherche a été négative pour les autres tissus examinés, notamment le système nerveux central et les nerfs, le myocarde et l'in-

testin. BACQ montre que, *in vitro*, la formation d'adrénoxine est inhibée par un chauffage à 45° pendant 3 à 5 minutes, ou par la présence de résorcine, ou de cyanure de sodium ou de progestérone.

Cet ensemble de recherches a soulevé certaines critiques. Bornons-nous à rappeler que ce facteur adrénoxinant ne saurait être une phénolase comme les auteurs l'avaient tout d'abord admis. Il est encore trop tôt pour juger l'importance physiologique de l'adrénoxine; il faut remarquer cependant que sa formation ne peut être obtenue avec régularité et que certains facteurs concernant cette formation sont sans doute inconnus.

CONCLUSIONS

I. — L'adrénaline se trouve rapidement détruite dans le milieu intérieur; cependant, ce mode de destruction est loin d'être élucidé aujourd'hui. Pourtant, il paraît extrêmement probable qu'il s'agit d'une oxydation. Celle-ci diffère vraisemblablement de l'oxydation spontanée de l'adrénaline.

II. — En effet, l'oxydation de l'adrénaline telle qu'elle se fait spontanément *in vitro* se trouve ralentie, sinon complètement empêchée dans l'organisme, par diverses substances réductrices au premier rang desquelles il faut placer l'acide ascorbique. Mais le glutathion réduit, la cystéine, certains acides aminés même peuvent jouer le même rôle.

III. — Parmi les organes qui jouent un rôle important dans la destruction de l'adrénaline, c'est le foie qu'il faut placer au premier rang. Viendraient ensuite le rein et la rate. Certains auteurs ont invoqué également l'intervention des vaisseaux eux-mêmes et des muscles, ces actions cependant demandent à être confirmées.

IV. — Le mode de destruction de l'adrénaline dans l'organisme n'est pas établi avec certitude. On sait que

la destruction spontanée *in vitro* se fait par une oxydation, vraisemblablement autocatalytique qui aboutit notamment à la formation d'une substance rouge, chimiquement définie: l'adrénochrome de GREEN et RICHTER; celui-ci peut jouer un rôle dans les oxydo-réductions.

V. — Cependant, beaucoup d'auteurs tendent à admettre que, au moins pour une partie, l'oxydation de l'adrénaline dans l'organisme se fait par une autre voie. C'est ainsi que BLASCHO, RICHTER et SCHLOSSMANN fournissent des arguments expérimentaux en faveur d'une conception nouvelle: l'amino-oxydase, particulièrement abondante dans le foie, serait capable d'oxyder l'adrénaline sur la chaîne latérale. Un atome d'oxygène par molécule inactive complète l'hormone.

VI. — Dans un autre ordre d'idée, il semble résulter des travaux de BACQ et HEIRMANN que certains tissus peuvent oxyder l'adrénaline pour en faire une substance hypotensive et inhibitrice: l'adrénoxine, dont la constitution chimique n'est pas précisée.

Vu
Le Doyen :
BAUDOUIN

Vu
Le Président de la Thèse :
H. BENARD

Vu et permis d'imprimer
Le Recteur de l'Académie de Paris :
G. GIDEL

BIBLIOGRAPHIE

Nous nous bornons à citer ici les travaux d'ensemble récemment parus qui permettront de reconstituer l'ensemble de la bibliographie.

BAYER et WENSE. — (*Physiologie des Nebennierenmarkes*, 1938.)

BLASCHKO (H.), RICHTER (D.) et SCHLOSSMANN. — (*Journ. of Physiology*, 1937, t. LXXXX, p. 1.)

— (*Journ. of Physiology*, 1937, t. LXXXIX, p. 39.)

BONSIGNORE (A.) et PINOTTI. — (*Bull. Soc. ital. Biol. sper.*, 1935, t. X, p. 55.)

GREEN (D.-E.) et RICHTER (D.). — (*Biochem J.*, 1937, t. XXXI, p. 596.)

HEIRMANN et BACQ. — (*Arch. internat. Physiol.*, 1939, t. 49, p. 449.)

MERRIT-WELCH (de). — (*Amer. Journ. Physiol.*, 1934, t. CVIII, p. 360.)

STEFL (J.). — (*C. R. de la Soc. de Biol.*, 1931, t. CVI, pp. 406-409.)

TOSCANO et MALAFAYA (A.-R.). — (*C. R. Soc. Biol.*, 1935, t. CXVIII, p. 1118, et t. CXX, p. 45.)

